Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. Pankow

Zur Frage der Beeinflussung von Impftumoren bei Ratten durch Serum röntgenbestrahlter Karzinomratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

von

Sophia Köhler
aus Vereinigte Ville Bez. Köln

1933

Buchdruckerei W. Wiemken, Freiburg i. Br., Brombergstraße 15

Referent:
Oberarzt Privatdozent Dr. Franken

Dekan:
Prof. Dr. Rehn

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

Die großen Erfolge, die die Serumtherapie auf dem Gebiet der verschiedensten Infektionskrankheiten zeitigte, legten es nahe, die gleiche Therapie auch bei den Geschwülsten, besonders den bösartigen, zu versuchen. Zumal auch verschiedene Autoren den Standpunkt vertraten, daß der Krebs eine parasitäre Erkrankung sei.

Wir stellen der Besprechung unserer Versuche eine kurze Übersicht derjenigen Arbeiten voraus, die die Grundlage für unsere Fragestellung bilden: Die natürliche Immunität gegen Tumoren, die Versuche, aktiv oder passiv gegen Tumoren zu immunisieren, die serodiagnostischen Arbeiten und die Fermenttheorie von Abderhalden.

Natürliche Immunität.

Bei Implantationsversuchen von Tumorenmaterial auf Tiere zeigt sich, daß bei einem großen Teil der Tiere die Tumoren nicht angehen.

Die verschiedenen Faktoren, die für eine erfolgreiche Übertragung wichtig sind, wollen wir anschließend erörtern.

Es gelingt nicht, Tumor von einer Tierart auf eine andere zu übertragen, selbst die Rasse spielt für eine gewisse Immunität eine Rolle (Uhlenhuth). Die Resistenz gegen Tumoren hängt ferner ab von der Vitalität des Tumors selbst. Man kann sie herabsetzen, wenn man den zu implantierenden Tumor während der letzten Passagen länger im Wirtsorganismus weilen läßt (Uhlenhuth und Seiffert 1925), und man kann sie steigern dadurch, daß man den Tumor an Stellen des Körpers implantiert, die für sein Fortkommen günstig sind (Gehirn). Man beobachtete, daß Mäuse für intrakranielle Impfungen empfänglicher sind als für subkutane (Ebeling 1924).

Man nimmt an, daß die Tiere eine gewisse allgemeine Resistenz gegen Tumoren besitzen. Zur Deutung dieser Resistenz nahm man an, daß im Serum von natürlich immunen Tieren gegen den Tumor gerichtete Stoffe vorhanden seien. Auf Grund dieser Annahme versuchte man deshalb, mit Serum von immunen Tieren therapeutisch eine Einwirkung auf den Tumor zu erzielen. Streng genommen gehören diese Versuche

schon in den Abschnitt über passive Immunisierung. Sie sollen aber schon an dieser Stelle abgehandelt werden, weil das Ausgangsmaterial von normalen, nicht tumorös veränderten Individuen genommen wurde. Uhlenhuth (1912) sah bei der Therapie mit Serum von immunen Tieren keine Erfolge. Andere Autoren beobachteten Besserung, aber keine Heilung, wenn sie Hunden mit eingeimpftem Lymphosarkom 300 bis 1500 ccm Blut i. v. von Hunden injizierten, die gegen diesen Tumor immun waren, (W. Grile und S. P. Beebe 1908).

Eine besondere Erklärung für die Resistenz gegen epitheliale Geschwülste findet Edel (1903) in der Tatsache, daß im Föten mit beginnender Blutbildung das Wachstum von Epithelzellen gehemmt wird, sich also im Blute gegen Epithel gerichtete Antikörper finden müssen. Deshalb sollte die Zufuhr von Plazentarserum, aber auch normalen Erwachsenenserum, dem Wuchern von Tumoren Einhalt tun. Die entsprechenden Versuche wurden von Falk an Menschen ausgeführt. Der Erfolg war nur vorübergehend.

Auch Fichera (1909) glaubt an das Vorhandensein von Immunkörpern im Gewebe, da im Kindesalter maligne Tumoren nur selten beobachtet werden. Er spritzte deshalb Autolysat aus embryonalem Gewebe in die gesunde Peripherie des Tumors. Die Wirkung zeigte sich nach lokaler, auch intravenöser Injektion sofort. Das Wachstum des Tumors begann aber wieder, sobald man mit der Behandlung aussetzte. Deshalb glaubt Fichera, daß keine speziellen Antikörper vorhanden sind und auf diesem Wege eine Immunität nicht erzeugt werden kann.

Neben der allgemeinen Resistenz läßt sich auch eine verschiedene Disposition der einzelnen Organe für Tumoren feststellen.

Wie wir oben schon erwähnten, ist das Gehirn ein besonders guter Boden für das Tumorwachstum. Resistent gegen Tumorimplantationen verhält sich die Milz (Lazarus-Barlow und Parry). Diese Resistenz der Milz ist nach den Versuchen von Vorländer leicht erklärlich. Er untersuchte im histologischen Präparat die Tumoren von relativ immunen Mäusen. Ihre Geschwülste wuchsen langsamer als bei den Kontrollen, wurden etwa kirschkerngroß und bildeten sich dann zurück. Die Tumoren waren von Bindegewebszügen durchsetzt, die außerordentlich zahlreich Histiozyten aufwiesen. Vorländer glaubt, daß die Histiozyten eine große Rolle im natürlichen Abwehrkampf des Organismus gegen den Tumor spielen. Deshalb versuchte man durch Gaben von retikuloendothelreichen Organen wie Thymus und Milz, das Tumor-

wachstum zu beeinflussen. Schönholz meint dazu, wesentlich sei das Zugrundegehen von jungem, lebenskräftigem Gewebe im Körper des Wirtes.

Einen Einfluß auf das Tumorwachstum hat ferner die Gravidität. Uhlenhuth und Weidanz sahen, daß das Wachstum von implantierten Tumoren bei Mäusen in der Schwangerschaft gehemmt wurde. Sie machen hierfür das endokrine System, das während der Schwangerschaft in lebhafte Tätigkeit tritt, verantwortlich. In Parallele zu Schönholz's Ansicht könnte man die günstige Wirkung der Schwangerschaft auch auf das junge, lebenskräftige Gewebe der Frucht beziehen, von der ja auch andere Beeinflussungen des mütterlichen Organismus bekannt sind. Hiermit stimmen verschiedene Beobachtungen am menschlichen Material überein. Was das Kollumkarzinom anlangt, so gibt Pankow (1931) an, daß der früher angenommene ungünstige Einfluß der Gravidität auf das Wachstum des Karzinoms nicht vorhanden sei. Im gleichen Sinne äußert sich A. Mayer (1921). Wagner (1930) konnte jedoch in mehreren Fällen bei Tumoren durch Hinzutreten der Gravidität ein rapides Wachstum feststellen.

Der ungünstige Einfluß des Wochenbettes auf das Geschwulstwachstum läßt sich nach Pankow kaum bestreiten. v. Franqué sieht den Grund hierfür in den Geburtsvorgängen selbst. Es könnte aber auch an den Fortfall der Frucht und ihrer Wechselwirkung auf den mütterlichen Organismus gedacht werden.

Die Produkte der innersekretorischen Drüsen wirken auch auf die Geschwülste. Adrenalin beschleunigt den Zerfall von implantierten Tumoren (Engel 1912); Insulin hemmt das Wachstum von Mäusekarzinomen (Risse und Poos 1925). Nach Behandlung mit Hypophysenextrakt wurde eine Hemmung des Wachstums von Teerkarzinom festgestellt (Seel 1924), auch Wachstumsförderung wurde beobachtet (Robertson, Brailsford und Burnett 1915 und 1916, Engel.

Passive Immunität.

Bekanntlich entstehen bei vielen Infektionskrankheiten Antikörper im Serum des befallenen Organismus, die sich durch Einspritzen dieses Serums auf ein anderes Individuum übertragen lassen. In Analogie hierzu glaubte man, daß sich auch bei Tumoren derartige Antikörper bilden. Auf dieser Überlegung beruhen eine Fülle von Versuchen, von denen wir nur einige anführen wollen.

Richet und Héricourt (1895) injizierten Tieren ein Filtrat von Osteosarkom und spritzten ihr Serum in die Umgebung des Tumors eines nicht behandelten Tieres. Es zeigten sich Erfolge, der Tumor wurde kleiner, der Allgemeinzustand besserte sich.

Jensen (1903) impfte Kaninchen mit Tumormassen und injizierte ihr Serum Tumormäusen. Das Ergebnis war Zerfall der Geschwülste und vollständige Resorption kleinerer Tumoren. Doch wurde später die Unwirksamkeit dieses Serums zugegeben.

Andere Forscher versuchten, ein spezifisch eingestelltes Serum zu erzielen. Zu diesem Zwecke wurden Tiere mit Epithel vorbehandelt, um ein gegen Epithel gerichtetes Serum zu erhalten (Dungern 1899). Oder man wählte die Spezifität des erkrankten Organes als Ausgangspunkt für die Serumtherapie (Borrel 1903).

Auch von negativen Ergebnissen wird berichtet. Das Serum von Kaninchen, denen man Aufschwemmungen von Mäusekrebs in die Bauchhöhle injizierte, erhielt wohl eine haemolytische Wirkung gegen Mäuseblut, hatte aber keinen Einfluß auf Mäusekarzinom (Michaelis 1909).

Nachdem man Kaninchen wochenlang exstirpierte und dann zerkleinerte und verflüssigte Tumoren von krebskranken Hunden subcutan gespritzt hatte, injizierte man das Serum dieser Kaninchen krebskranken Hunden. Nach mehreren Wochen kam es zu Erweichung und Verflüssigung der Geschwulst, sie verschwand schließlich vollständig. Auf Grund dieser Tierversuche wurde dieses Verfahren auch auf den Menschen übertragen. Ein auf dem üblichen Wege aus menschlichen Tumoren gewonnenes Serum wurde krebskranken Patienten injiziert. Durch diese Behandlung besserte sich ihr allgemeines Befinden; auch traten keine weiteren Metastasen auf. Aber der Tod infolge Krebskrankheit konnte nicht hinausgezögert werden (Leyden und Blumenthal 1902).

Ferner gab man Kaninchen inaktiviertes Blut von krebskranken Menschen i. p. (Das Blut wurde inaktiviert, um eine Bildung von Antialexinen durch normale Komplemente zu vermeiden). Ein Gemisch von Serum vorbehandelter Kaninchen, das die Immunkörper enthielt und Normalserum, in dem Komplement vorhanden war, wurde bei krebskranken Patienten ohne Erfolg verwandt (Engel 1903).

Man suchte mit Kaninchenserum eine spezifische Immunität gegen Tumoren bei Hühnern und Mäusen zu erzielen dadurch, daß man Kaninchen mit großen Mengen von Rous-

sarkom und Mäusekarzinom impfte und, nachdem diese Tumoren resorbiert waren, das Serum entnahm. Erhielten die Mäuse und Hühner vor der Tumorimpfung auf die beschriebene Weise gewonnenes Serum, so ging die Geschwulst trotzdem an. Besser waren die Erfolge, wenn das Serum zugleich mit der Tumorimpfung gegeben wurde (O. Bittmann und A. Goldfelder 1929). Die beiden Autoren erklärten die Mißerfolge der ersten Versuchsanordnung folgendermaßen: Im Kaninchenserum waren Antikörper enthalten. Sie wurden aber mit der Zeit im Körper von Huhn und Maus resorbiert. Die Antikörpermengen reichten nicht aus, um eine spezifische Immunität hervorzurufen. Die immerhin vorhandenen Erfolge beziehen sich auf eine unspezifische Immunisierung durch artfremdes Eiweiß.

Geringe positive Resultate hatte Lewin (1922), wenn er Tiere mit menschlichem Karzinom und Sarkom vorbehandelte und mit dem Serum dieser Tiere Tumoren am Menschen therapeutisch zu beeinflussen suchte. Er nahm auch Serum von röntgen- oder radiumbestrahlten Patienten, nachdem durch die Strahlenwirkung eine Rückbildung des Tumors eingetreten war. Bei einigen Krebskranken hatte eine Injektion von diesem Serum einen guten, wenn auch nur vorübergehenden Erfolg.

Auch Organextrakte aus der Milz von Tieren, denen man Tumorbrei i. p. geimpft hatte, erzielten günstige Resultate (G. Lewin und S. Meidner).

Es wurde auch der Versuch gemacht, mit unspezifischen Immunseren zum Ziele zu gelangen. In der Annahme, daß durch Röntgenbestrahlung Stoffe entstehen, die den Charakter von Immunkörpern tragen, wurden normale Kaninchen intensiv bestrahlt. Das Serum oder ein Extrakt aus Knochenmark, Milz oder Nebennieren wurde Patienten in Mengen von 2 bis 5 ccm injiziert. Die Tumoren verkleinerten sich (Wolff 1913).

Um die Substanzen, die bei den Bestrahlungen entstehen und biologisch und therapeutisch wirksam sein sollen zu erfassen, stellte L. Freund (1913) eine sogenannte „Radiolymphe“ her. Er bestrahlte gesunde Haut, drüsige Organe, ferner karzinomatöses Gewebe vom Menschen und entnommenes menschliches und tierisches Blut mit Röntgenstrahlen, Radium oder Mesothorium. Durch Verreiben mit Glyzerin wurde daraus eine lymphartige Flüssigkeit hergestellt. Die Wirkung der Injektionen am Menschen war nur vorübergehend. Deshalb bezweifelt Freund selbst den Wert seiner „Radiolymphe“.

Aktive Immunität.

Die wissenschaftlichen Grundlagen der aktiven Immunisierung verdanken wir v. Leyden, F. Blumenthal, C. O. Jensen. Die genannten Autoren gingen von den Erfahrungen aus, die man bei manchen Infektionskrankheiten gemacht hatte. Sie dehnten die Vorstellung der Antikörperbildung auch auf Tumorenerkrankungen aus. Das Ziel der im Folgenden besprochenen Versuche, aktiv zu immunisieren war demnach, durch Einführen von Tumorextrakten oder = autolysaten die Antikörperbildung im Organismus des Tumorträgers anzuregen.

Durch Behandlung eines Tumorkranken mit seinen eigenen Geschwulstmassen sollten sich im Blut Stoffe bilden, die eine Weiterverbreitung der Geschwulst hindern und das Wachstum des Primärtumors hemmen (Jensen 1903). Die Versuche wurden zunächst an Karzinommäusen vorgenommen und Jensen schlug vor, das Verfahren auch am Menschen anzuwenden. Ausbleiben von Recidiven und Rückbildung von nur teilweise entfernten Tumoren waren das Resultat (Coca u. Gillmann).

Um eine Übertragung von lebenden Zellen zu verhüten, spritzte man ein Autolysat, was durch mehrtägiges Verweilen der Tumormassen im Brutschrank hergestellt wurde. Es besaß wie die lebenden Zellen das Vermögen, Antikörper zu bilden. Bei Mäusen wird von Heilung und Mißerfolgen berichtet. (Jensen), bei Ratten von Verkleinerung des Tumors (F. Blumenthal); selbst bei Ratten mit großen Tumoren wurden vollkommene Heilung und weitgehende Rückgänge beobachtet (C. Lewin 1923).

Dem Patienten entnommenes Tumormaterial, dem man etwas Serum zufügte, wurde verwandt, um nach der Operation zurückgebliebene Zellen, die nach einiger Zeit ihre Aktivität wieder erlangten und Zellen, die während der Operation in die Lymphbahn eindrangen, unschädlich zu machen (P. Delbet 1910).

Als Prophylaxe gegen Recidive nach jeder Geschwulstoperation empfiehlt Keysser (1923) die „Vaccinebehandlung" mit Emulsionen abgetöteter Geschwulstzellen, da er das Karzinom als parasitäre Erkrankung auffaßt und durch aktive Immunisierung bekämpft. Die Emulsion wird durch Zerkleinerung menschlichen Tumormaterials und darauffolgender Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und durch Zusatz von Karbol haltbar gemacht. Die Immunisierung beginnt mit der subkutanen Einspritzung einer abgeschwächten Emulsion, die in Stärke und Menge allmählich gesteigert wird. Keysser konnte mit seinem Verfahren Erfolge aufweisen.

Extrakt aus Tumoren, deren Bindegewebskapsel entfernt und die von Blut gereinigt waren, brachten nach Injektion die Geschwulst zum Rückgang und zur Ulceration. Am Menschen waren wirksam Tumorextrakt von Mensch, Ratte und Maus. Mit derartigem Extrakt ließ sich bei Krebskranken auch eine Allergiereaktion hervorrufen (H. Auler 1930).

Serodiagnostische Arbeiten.

Der Frage, ob tatsächlich der Organismus gegen Tumoren Antikörper bildet und in das Blut ausscheidet, bringen uns die Serodiagnostischen Arbeiten näher.

Nach Uhlenhuth und Seiffert (1925) konnten im Serum natürlich immuner Tiere keine spezifischen gegen Tumoren gerichtete Stoffe gefunden werden.

Eine positive Komplementbindungsreaktion bei malignen Geschwülsten erhielt Dungern (1912), wenn er den alkoholischen Extrakt von Tumoren mit Antiserum und einem haemolytischen System zusammenbrachte. Die Reaktion war positiv bei allen Geschwulstträgern und bei Syphilis, sie blieb negativ bei allen Gesunden. Die Komplementbindungsreaktion zeigte ferner, daß die Gruppenmerkmale nicht nur dem Blut, sondern allen Zellen des Organismus, auch den Geschwülsten eigen sind (Sachs 1928).

Es wurde festgestellt, daß das Gruppenmerkmal bei einigen Organen (z. B. Leber, Herz u. a. nur dann auftritt, wenn sich in der Nähe ein Tumor befindet. Von den verschiedenen Erklärungen ist für unsere Arbeit nur diese wichtig: Zerfallende Krebszellen geben Gruppenagglutinogene an den Kreislauf ab, und diese werden von der Leber abgefangen (L. Hirszfeld, W. Halber, J. Laskowski 1929).

Versuche, die mit Material von Individuen der Gruppe O vorgenommen wurden, um die Gruppenmerkmale auszuschalten zeigten, daß es gelingt, Krebsgewebe serologisch nachzuweisen. Die faßbaren Strukturen sind einmal an die Lipoide, zweitens an die isolierten Gewebsglobuline gekoppelt (E. Witebsky 1930).

Fermenttheorie von Abderhalden.

Die bisher besprochenen Arbeiten stützten sich auf die Entstehung von Antikörpern. Einen anderen Standpunkt vertritt Abderhalden (1916, 1930, 1931). Durch Mikroorganismen, ebenso maligne Tumoren gelangen körperfremde Stoffe in den Organismus, die durch Fermente zu arteigenen ab-

gebaut werden, damit sie ihre Schädlichkeit verlieren. Die wirksamen Fermente wurden von Abderhalden im Blut, später auch in größerer Konzentration im Harn (1929) nachgewiesen und zwar mit Hilfe der Abderhaldenschen Reaktion. Diese Fermente sind stets spezifisch gegen die zugefügten Eiweiße eingestellt.

Therapeutisch versuchte Abderhalden, Tumoren durch Zufuhr von fermenthaltigem Serum, das spezifisch gegen die betreffende Geschwulstart gerichtet war, zu beeinflussen durch subkutane oder intravenöse Injektionen. Die Versuche wurden an inoperablen Fällen ausgeführt. Es trat in mehreren Fällen die Befreiung von sehr lästigen Symptomen ein (H. Kohlhardt 1916).

Fragestellung: Nachdem Lewin mit der Einspritzung eines Serums von röntgen- und radiumbestrahlten Patienten, bei denen sich unter der Strahlenwirkung der Tumor zurückbildete, einen guten Erfolg gesehen hatte, nachdem nach Wolff das Serum röntgenbestrahlter normaler Kaninchen eine Verkleinerung von Tumoren hervorgerufen hatte, nachdem auch die „Radiolymphe" (s. oben) eine vorübergehende Wirkung gezeigt hatte, legten wir uns die Frage vor: treten infolge Röntgenbestrahlung eines Tumors im Blute des Geschwulstträgers Stoffe auf, die den Tumor eines nicht bestrahlten Tieres im günstigen Sinne beeinflussen?

Die Ratten erhielten zerriebenes Blumenthalkarzinom subkutan. Nach den Erfahrungen der hiesigen Frauenklinik gehen die Tumoren durchschnittlich in 50 % der Fälle an. Die Spontanrückbildungen erfolgen in den ersten 2 bis 3 Wochen. Haben die Tumoren eine gewisse Größe erreicht, so setzt bei einem Teil Ulceration ein. Die käsigen Massen stoßen sich mehr oder weniger langsam ab. Die Lebensdauer der Tiere hält sich, wie die Erfahrungen der hiesigen Klinik zeigen, bei gleichaltrigen Tieren und gleichalten Tumoren an einen Mittelwert, der allerdings bei verschiedenen Serien schwankt.

Versuchsanordnung: Aus technischen Gründen teilten wir die Versuche in vier Serien ein. Wir bestrahlten im ganzen 30 gleichaltrige Tiere mit ungefähr gleichgroßen Tumoren. Sie wurden in vier Sitzungen mit je zwei Tagen Zwischenraum 30 1/2 Minute lang bestrahlt. Der Fokus-Haut-Abstand betrug 70 cm, gefiltert wurde mit 1/2 mm Cu. bei 4 mA Stromstärke und 180 KV Spannung. Die Tiere erhielten pro Sitzung 1/2 HED = 250 r. Sie waren durch Bleiplatten so abgedeckt, dass nur die Tumoren der Bestrahlung ausgesetzt waren.

Der Tumor verhielt sich trotz der Bestrahlung, was sein Wachstum anlangt, nicht anders als die Geschwülste unserer unbestrahlten Kontrollen.

14 Tage nach der ersten Bestrahlung entnahmen wir das Blut durch Ausbluten aus den Carotiden, fingen es in sterilen Röhrchen auf und zentrifugierten eine Stunde lang. Von dem Serum erhielten unsere Versuchstiere an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je $1\,^1/_2$ ccm i. p.

Unsere Kontrollen waren ebenso alt wie die Versuchstiere, ihre Tumoren am gleichen Tage geimpft und ungefähr gleich groß.

Die Tumoren unserer Versuchstiere waren am Tage der Seruminjektion drei Wochen alt, sodaß wir Spontanrückbildungen mit ziemlicher Sicherheit ausschließen konnten. Sie waren am Injektionstage ungefähr erbsen- bis kirschgroß. Die Größe wurde von uns alle paar Tage kontrolliert und aufgezeichnet.

Eine deutliche Beeinflussung der Tumoren durch die Seruminjektionen trat nicht ein, deshalb beschränkten wir uns darauf, den Tag der Ulceration des Tumors und den Exitus der Tiere festzustellen.

Zur ersten Serie gehörten acht Versuchtiere und sechs Kontrollen. Den Verlauf des Versuches zeigen wir in folgengender Tabelle (siehe Tabelle I).

Die Tumoren dieser Versuchsreihe verhielten sich ungefähr gleich. Die Ulceration setzte bei den meisten ein, wenn sie ungefähr walnußgroß waren.

Zwischen den Versuchstieren und Kontrollen besteht, wie man aus der Tabelle ersieht, kein Unterschied, der auf irgend einen günstigen Einfluß von Seiten der Seruminjektion schliessen lassen könnte.

Zur zweiten Serie gehörten sieben Versuchstiere und acht Kontrollen (siehe Tabelle II).

Die Ulceration der Tumoren setzte meist ein, wenn sie ungefähr walnußgroß waren. Die Tumoren, die sich ganz abstießen, erreichten die Größe von einer Erbse und etwas darüber.

Vergleicht man hier die Versuchstiere und Kontrollen, so läßt sich ein späteres Einsetzen der Ulceration bei den Versuchstieren feststellen. Auch trat der Tod im Durchschnitt später ein. Von den Tumoren der Versuchstiere heilten vier, von denen der Kontrollen nur zwei ab. Diese Heilungen führen wir aber nicht auf einen Einfluß unserer Serumbehandlung zurück, da auch bei den Kontrollen dieser Serie in zwei Fällen eine Spontanrückbildung eintrat (siehe Tabelle III).

Tabelle I

Tiere	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23. Woche	Bemerkung
V_1			J			U											†							
V_2			J			†																		Metastasen
V_3			J	U													†							Metastasen
V_4			J				U	†																
V_5			J	U																			†	metastasenfrei
V_6			J				U																†	metastasenfrei
V_7			J				U						†											Metastasen
V_8			J																U				†	metastasenfrei
K_1																		U					†	metastasenfrei
K_2									U	†														metastasenfrei
K_3						U										†								metastasenfrei
K_4							U																†	metastasenfrei
K_5							†																	metastasenfrei
K_6						U							†											

J Seruminjektion, U = Ulcerationsbeginn des Tumors. Die Wochen beziehen sich auf die Zeit nach der Impfung mit Tumormaterial.

Tabelle II

Tiere	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19. Woche	Bemerkung
V_9			J					O												metastasenfrei
V_{10}			J				O													metastasenfrei
V_{11}			J					U											†	Metastasen
V_{12}			J							U									†	Metastasen
V_{13}			J						O											metastasenfrei
V_{14}			J						O											metastasenfrei
V_{15}			J								U	†								
K_7												O								metastasenfrei
K_8				U			†													metastasenfrei
K_9					O						†									Metastasen
K_{10}						U				†										
K_{11}						U					†									
K_{12}						U						†								Metastasen
K_{13}						U						†								Metastasen
K_{14}								O												metastasenfrei

J Seruminjektion, U Ulcerationsbeginn des Tumors. Die Wochen beziehen sich auf die Zeit nach der Impfung mit Tumormaterial.

Tabelle III

Tiere	1	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29. Woche	Bemerkung
V_{16} .			J							U	†																			metastasenfrei
V_{17} .			J						†																					metastasenfrei
V_{18} .			J				O						†																	Metastasen
V_{19} .			J									U															†			
V_{20} .			J	O																										metastasenfrei
V_{21} .			J																				U			†				metastasenfrei
V_{22} .			J						U													†								metastasenfrei
K_{15} .					U										†															metastasenfrei
K_{16} .															U					†										
K_{17} .																		U						†						metastasenfrei
K_{18} .							U	†																						
K_{19} .										U												†								metastasenfrei

J = Seruminjektion, U = Ulcerationsbeginn des Tumors. Die Wochen beziehen sich auf die Zeit nach der Impfung mit Tumormaterial.

Die Tumoren dieser Versuchsreihe verhielten sich weit unregelmäßiger, als das bei den vorhergehenden Serien der Fall gewesen war. Ein Teil der Knoten war walnußgroß, als die Ulceration einsetzte, ein Teil wurde bedeutend größer.

Vergleicht man hier Versuchstiere und Kontrollen, so verhält sich der Zeitpunkt des Ulcerationsbeginnes ungefähr gleich, und zwischen den Todestagen läßt sich kein wesentlicher Unterschied auffinden.

Zur vierten Serie gehörten drei Versuchstiere und zwei Kontrollen (siehe Tabelle IV).

Tabelle IV

Tiere	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14. Woche	Bemerkung
V_{23}			J								U		†		metastasenfrei
V_{24}			J								†				
V_{25}			J				†								Metastasen
K_{20}									U				†		Metastasen
K_{21}													†		Metastasen

J = Seruminjektion, U = Ulcerationsbeginn des Tumors. Die Wochen beziehen sich auf die Zeit nach der Impfung mit Tumormaterial.

Die Tumoren dieser Serie zeigten ebenfalls ein rapides Wachstum und wurden bis zum Ulcerationsbeginn außerordentlich groß.

Der Vergleich von Versuchstieren und Kontrollen dieser Serie kann wegen der geringen Anzahl der Tiere kein deutliches Resultat geben.

Die histologischen Befunde der vier Serien können wir zusammenfassen, da sich keine wesentliche Differenzen ergaben.

Die Tumorknoten, soweit sie nicht ulcerierten, lagen unter der Subkutis und waren von dem übrigen Gewebe durch eine Bindegewebskapsel abgesetzt. Diese wies nach der Tumorseite viel Zellen und reichlich Kapillaren auf. Der Tumor selbst bestand aus Epithelzellen, die zu unregelmäßigen Strängen angeordnet waren. Die Epithelzellschicht machte oft nur eine schmale Zone des ganzen Knotens aus. Zwischen den Zellsträngen fand sich schon ziemlich oberflächlich Kern- und Zelldetritus, der nach dem Innern des Tumors zunahm. Zentral bestanden die Knoten aus totalen Nekrosen. Mit den Zellsträngen war auch lockeres, kapillarhaltiges Bindegewebe mehr oder weniger weit in den Tumor vorgedrungen.

An den ulcerierten Tumoren, die z. T. nur noch ganz flach waren, saßen außen eingetrocknete Nekrosen auf, an die sich nach dem Innern zu Kern- und Zelldetritus anschloß.

Zwischen den Epithelsträngen fand sich kapillarhaltiges, lockeres Bindegewebe. Eine zellreiche Bindegewebskapsel trennte auch hier meist den Knoten von dem übrigen Gewebe. In einigen Fällen reichten die Tumoren bis an die Rumpfwandmuskulatur.

Die Kerne der Epithelzellen waren unregelmäßig.

Bei einem Teil der Tiere traten Karzinommetastasen in Lunge, Wirbelsäule, Mediastinum, Leber, Nebenniere, Achseldrüsen auf, und zwar fanden sich von 20 Versuchstieren sieben mit Metastasen = 35 % und von 16 Kontrollen fünf mit Metastasen = 31 %.

Die Röntgenstrahlen greifen bei den Tumoren am Parenchym, aber auch am Stroma an. Die Veränderungen am Kern sind folgende: Zerfall der Kernsubstanz, Vergrößerung des Kernes und Störung der Teilung. Im Plasma treten Vakuolen, Lipoidtropfen und hyaline Kugeln auf. Darüber, ob die Veränderungen des Kernes oder des Plasmas primär sind, sind die Meinungen geteilt (Regaud und A. Lacassagne) Das Stroma wird mit Leukozyten infiltriert, es bildet sich Granulationsgewebe, das allmählich durch Bindegewebe ersetzt wird. Das Bindegewebe sklerosiert und hyalinisiert schließlich. Ein Teil der Forscher sieht in der Zerstörung der Krebszelle die Hauptwirkung der Röntgenstrahlen. Andere halten die Beeinflussung des Stromas und seiner Umgebung und die daraus resultierende Rückbildung des Krebses für das Wichtigere. Eine dritte Gruppe schließlich nimmt eine Mittelstellung ein und glaubt, daß beide Vorgänge einander parallel laufen (O. Lubarsch und J. Wätjen). Nach Herxheimer können auch Fermente aktiviert werden, die den Tumor abbauen.

Daß durch Tumoren tatsächlich spezifische und auch nachweisbare Substanzen in den Organismus gelangen, beweisen die serodiagnostischen Arbeiten von Sachs, Hirszfeld, Halber, Laskowski, Witebsky. Ebenso konnte Abderhalden in vielen Experimenten immer wieder spezifische Fermente finden.

Wir gingen von der Arbeitshypothese aus, daß durch die Strahlen Stoffe freigemacht werden, die die Eigenschaft von spezifischen Antigenen haben, also Antikörper hervorrufen. Diese Antikörper erst entfalten ihre zerstörende Wirkung am Tumor. Sei es, daß sie die Antigene in der Tumorzelle selbst absättigen und dadurch die Zelle schädigen; sei es, daß sie diese im Blute binden und den Organismus im Sinne einer Leistungssteigerung im Kampf gegen den Tumor stärken. Letzteres kann auch eintreten, wenn die Stoffe unspezifischen Charakter haben. Jedenfalls müssen diese Stoffe im Blut auf-

treten und sich auf einen anderen Organismus übertragen lassen. Die Wirkung muß dann bei Tumorträgern analog dem oben erwähnten vor sich gehen.

Bei unseren Tumorträgern trat keine Wirkung in Bezug auf Wachstumsgeschwindigkeit der Geschwülste, ihre histologische Beschaffenheit und die Lebensdauer der Tiere durch das Serum von bestrahlten Karzinomtieren ein.

Die Ursache könnte einmal darin liegen, daß die injizierte Serummenge zu gering war, also nicht genügend Stoffe in den Organismus gelangten. Wir gaben jedem Tier 3 ccm Serum i. p. Eine ausgewachsene Ratte wiegt 200 bis 250 gr, das macht pro Kilogramm Ratte 12 bis 15 ccm Serum, auf den Menschen mit 70 kg Körpergewicht umgerechnet 840 bis 1050 ccm. Vergleichen wir damit die Serummengen, die man zum Immunisieren bei anderen Erkrankungen gibt, so war das Quantum also ausreichend. Abderhalden gab für seine Therapie 100. Hierin kann die Ursache des Mißerfolges nicht liegen.

Wir legten uns dann die Frage vor: waren in dem Serum derbestrahlten Tiere überhaupt Stoffe enthalten, die eine Wirkung am Tumor des nicht bestrahlten Tieres ausüben konnten? Die Ratten erhielten insgesamt 2 HED = 1000 r innerhalb acht Tagen in 48stündigem Intervall. Die Bestrahlung hatte aber im Vergleich mit den Kontrollen, die gleichaltrig und zu gleicher Zeit mit Tumormaterial geimpft waren, keinen sichtbaren Einfluß. Die Tumoren verhielten sich bei bestrahlten Tieren und Kontrollen, was Wachstumsgeschwindigkeit und Größe anbelangt, gleich. Fr. Keller an der hiesigen Frauenklinik konnte bei seinen Bestrahlungsversuchen von Karzinomratten mit einer Intensivbestrahlung von 1 HED. keinen Unterschied im Verhalten der Tumoren von bestrahlten Tieren und Kontrollen feststellen. Erst bei einer fraktionierten Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 5000 r traten Erfolge ein im Sinne einer geringeren Größenzunahme und Wachstumshemmung.

Bei einem Vergleich zwischen den von Keller und uns angewandten Gesamtdosen könnten wir vielleicht annehmen, daß die von uns applizierte Strahlenintensität zu gering war, um im Serum unserer Versuchstiere im Sinne unserer Arbeitshypothese genügend spezifisch wirkende Stoffe auftreten zu lassen.

Zusammenfassung

1. Es werden 30 Ratten drei Wochen nach der Impfung mit Blumenthal-Karzinom einer fraktionierten Bestrahlung (48 stdg. Intervall) von insgesamt 2 HED = 1000 r ausgesetzt. Die Tumoren wachsen in gleicher Weise wie bei den Kontrolltieren weiter.

2. 14 Tage nach Beginn der Bestrahlung erhalten 25 Versuchstiere eine Injektion von 3 ccm Serum der bestrahlten Ratten intraperitoneal.

3. Das Serum hatte auf die Tumoren unserer Versuchstiere keinen Einfluß. Sie verhielten sich nämlich, was Wachstumsgeschwindigkeit, Größe und mikroskopisches Bild anlangt, wie die Karzinome unserer 21 Kontrollen.

4. Das negative Ergebnis könnte vielleicht auf die nicht erfolgte Rückbildung der Tumoren durch die Röntgenbestrahlung zurückgeführt werden.

Literatur

1. Abderhalden: Fermentforsch. 1916, Bd. 1.
2. Abderhalden u. Buadze: Fermentforsch. 1930, Bd. 11.
3. Abderhalden u. Buadze: Fermentforsch. 1931, Bd. 12.
4. Auler: Zs. f. Krebsforsch. 1930, Bd. 30.
5. O. Bittmann u. A. Goldfelder: Zs. f. Krebsforsch. 1929, Bd. 29.
6. Borrel: 1903 zitiert nach Wolff.
7. Coca u. Gillmann: zitiert nach Wolff.
8. P. Delbet: 1910 II. intern. Krebskonf. Paris 1910.
9. Dungern: M. m. W. 1899 u. M. m. W. 1912.
10. Ebeling: Zs. f. Krebsforsch., Bd. 14.
11. Edel: Berl. klin. therap. Wochenschr. 1904.
12. Engel: D. m. W. 1903, Zs. f. Krebsforsch. Bd. 23, Z. f. exp. Path. u. Therapie. 1912.
13. Fichera: 1909 zitiert nach Wolff.
14. v. Franqué: zitiert nach Pankow.
15. L. Freund: Fortschr. auf d. Gebiet d. Strahlentherapie. 1913, Bd. 21.
16. C.W. Grile u. S. P. Beebe: 1908 zitiert nach Wolff.
17. Herxheimer: Grundr. d. path. Anat. 1919, Verl. v. J.F. Bergmann.
18. Hirszfeld, Halber, Laskowski: Klin. Wo. 1929, Nr. 34.
19. Jensen: Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, Bd. 31.
20. Fr. Keller: Verhandl. d. deutsch. Röntgengesellsch. 1931.
21. Fr. Keysser: in Zweifel-Payr: d. Klin. d. bösart. Geschwülste III, 1923.
22. Kohlhardt: Fermentforsch. 1916, Bd. 1.
23. Lazarus, Barlow u. Parry: zitiert nach Uhlenhuth u. Seiffert.
24. C. Lewin: Med. Klin. 1922, Nr. 31.
25. C. Lewin u. S. Meidner: Zs. f. Krebsforsch. Bd. 11.
26. v. Leyden u. Blumenthal: D. m.W. 1902, Nr. 36.
27. Lubarsch u. Wätjen: Handb. d. ges. Strahlenheilkunde Bd. 1, 1928. Herausg. Lazarus, Verlag Bergmann, München.
28. A. Mayer: Zentralbl. f. Gynäkol. 1921, Nr. 18.
29. Michaelis: Med. Klinik. 1909, Bd. 1.
30. Regaud u. Lacassagne: Handb. d. ges. Strahlenheilkunde Bd. 1, 1928.
31. Richet u. Héricourt: zitiert nach Wolff.
32. Risse u. Poos: Klin. Woch. 1925, Nr. 7.
33. Robertson, Brailford, Burnett: 1915, 1916, zit. n. Uhlenhuth u. Seiffert.
34. Pankow: Veit-Stoeckel. 1931, Bd. 6, Teil 2.
35. Sachs: W. klin. W. 1928, Nr. 13.
36. Schönholz: Handb. d. Gynäkol. Bd. 2, Teil 2, Herausgeber Stoeckel, Berlin 1931.
37. Seel: Zs. f. Krebsforsch. 1924.
38. Uhlenhuth: Med. Klin. 1912, Nr. 37.
39. Uhlenhuth u. Seiffert: Med. Klin. 1925, Nr. 1925, Nr. 16 u. 17.
40. Uhlenhuth u. Weidanz: Arb. a. d. K. Gesundheitsamt Bd. 30.
41. Vorländer: Strahlentherapie Bd. 18.
42. G. A. Wagner: Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1930, Bd. 85.
43. Witebsky: Klin. Woch. 1930, Bd. 9.
44. Wolff: Lehre von der Krebskrankheit. 1913, Bd. 3, Abtlg. 2, Verlag Fischer, Jena.

Lebenslauf

Ich, cand. med. Sophia Köhler, wurde am 10. Dezember 1906 auf der Vereinigten Ville Bez. Köln als Tochter des Bergwerkdirektors Dr. Ing. Gustav Köhler und seiner Ehefrau Marie, geb. Büchtemann, geboren. Die ersten zwei Jahre erhielt ich auf dem Dorf Privatunterricht und besuchte dann $1\,^1/_2$ Jahre lang eine Höhere Töchterschule in Köln. Anschliessend kam ich $2\,^1/_2$ Jahre in die Selekta in Borna bei Leipzig. Die nächsten Schuljahre verbrachte ich auf dem Städtischen Lyzeum II in Halle, dort trat ich 1921 in die Städtische Studienanstalt, realgymnasialer Richtung, ein. Ostern 1927 legte ich hier die Reifeprüfung ab. Danach verbrachte ich ein halbes Jahr bei meinen Eltern in Zwickau. Im Winter-Semester 1927/28 begann ich in Tübingen das med. Studium und legte nach dem Winter-Semester 1929/30 in Freiburg i. Br. die ärztliche Vorprüfung ab. Das Winter-Semester 1930/31 wurde in München verbracht. Die übrigen klinische Semester studierte ich wieder in Freiburg, wo ich am Ende des Winter-Semesters 1932/33 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Ich möchte nicht versäumen, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Pankow und Herrn Oberarzt Dr. Franken meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Sie haben mir in liebenswürdigster Weise dadurch, daß sie mir die Versuchstiere und die notwendigen technischen Einrichtungen der Freiburger Frauenklinik zur Verfügung stellten, diese Arbeit ermöglicht.